

LES HÉMORRAGIES INTRA-PULMONAIRES DU NOUVEAU-NÉ

(à propos de 14 observations)

THÈSE

Présentée

A la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude BROTTE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 18 Septembre 1937

à BOURG-les-Valence (Drôme)

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3^e)

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0012

LES HÉMORRAGIES INTRA-PULMONAIRES DU NOUVEAU-NÉ

(à propos de 14 observations)

THÈSE

Présentée

A la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 28 Juin 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude BROTTE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 18 Septembre 1937

à BOURG-les-Valence (Drôme)

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3°)

1967

LES MEMBRANES INTRA-PULMONAIRES

DE ROBERTO-RE

(à propos de la tuberculose)

THÈSE

Présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Paris
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine



Paris, 1903

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY -
BANSILLON - DECHAUME - LACROIX.

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT

P. PONTUS
M. CHAMBON
F. PAUPERT-RAVAULT
R. FROMENT
P. CROIZAT
P. MALLET-GUY
L. REVOL
H. PIGEAUD
J. BOURRET
M. LEVRAT
R. SOHIER
G. NETIEN
P. BERTRAND
A. BADINAND
B. DREVON
L. ROCHE
J. COUDERT

Clinique urologique
Physique biologique (détaché à Beyrouth)
Chimie organique et toxicologie
Clinique médicale B
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
Clinique médicale C
Clinique chirurgicale A
Pharmacie galénique
Clinique obstétricale
Médecine du Travail
Clinique médicale A
Bactériologie-Virologie-Immunologie
Botanique et Cryptogamie
Clinique chirurgicale C
Chimie analytique pharmaceutique
Pharmacie chimique et Pharmacologie
Médecine légale et Déontologie
Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN

L. PAUFIQUE

H. THIERS

J. BRUN

J. CREYSSEL

M. DARGENT

M. BERGER (1)

A. GUICHARD

P. GIRARD

M. GIRARD

M. LATARJET

R. PEYCELON

A. VACHON

P. GALY

J. PAPILLON

M. JEUNE

A. GONIN

P. MONNET

J. CHATONNET

P. GUINET

H. COLLET (1)

A. TRILLAT

Ch. FREIDEL

J. MARION

J. DORCHE

L. MANSUY (1)

L. REVOL (1)

J. LECUIRE (1)

H. LIARAS (1)

L. PERROT

J. F. CIER

J. PERRIN

P. GOINARD (1)

P. MICHAUD

M. PONT (1)

J. TRAEGER (1)

J. MATHIEU

G. FAUCON

A. BERTOYE

G. VIGNON

Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-phonologie

Clinique Ophtalmologique

Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie

Clinique de Pneumophtisiologie

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

Clinique carcinologique

Physique nucléaire appliquée à la Médecine

Anatomie pathologique

Pathologie générale et expérimentale

Clinique médicale D

Anatomie

Clinique chirurgicale B

Pathologie médicale

Physio-pathologie des voies respiratoires

Radiologie

Clinique médicale infantile et Hygiène 1er âge

Thérapeutique

Clinique médicale infantile B

Physiologie B

Clinique endocrinologique

Chimie générale et pharmaceutique

Clinique de Chirurgie orthopédique

Clinique stomatologique

Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles

Matière médicale et Législation pharmaceutique

Neurochirurgie

Hématologie

Neurochirurgie

Clinique chirurgicale propédeutique

Chimie

Physiologie A

Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire

Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale

Clinique de Chirurgie cardiaque

Médecine générale

Pathologie métabolique et rénale

Clinique gynécologique

Biologie médicale et Pharmacodynamie

Clinique des Maladies infectieuses

Hydrologie thérapeutique, Climatologie et

Ecologie sociale

MM. D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale
X	Histologie et Embryologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique
PINET	Electro-Radiologie
COLOMB	Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale

MM. LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie biologique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNAUD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O. R. L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale

MM. LOUISOT

Chimie biologique et Chimie des Explorations
fonctionnelles

COURJON

Neuro-Psychiatrie

MORNEX

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY

Hématologie

RIFFAT

Hygiène

ROLLET

Pharmacie galénique

BIZOLLON

Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR

Ophtalmologie

FRANCILLON

Chirurgie générale

NOTTER

Gynécologie obstétricale

de MOURGUES G.

Chirurgie générale

DUMONT Martial

Obstétrique

SCHOTT

Neuro-psychiatrie

DEVIC

Médecine générale

SAUBIER

Chirurgie générale

DURAND

Urologie

HUGONNIER

Ophtalmologie

ALLEGRE

Neuro-chirurgie

GARDE

Médecine générale

FAYSSE

Orthopédie

GAILLARD

Oto-rhino-laryngologie

PERRIN A.

Médecine générale

NORMAND

Médecine générale

MOUNIER-KUHN A.

Chirurgie générale

CHASSARD

Electro-radiologie

GARMIER

Obstétrique

DUMAS

Stomatologie

SCHNEPP

Orthopédie

NOEL

Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur SARROUY

- Assesseurs : { M. le Professeur BETHENOD
M. le Professeur GILLY
M. le Professeur CHARVET

A MES PARENTS

Ce travail me donne l'occasion de les remercier
pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis
pour leurs enfants.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MES FILLES

A TOUS MES MAITRES EN MEDECINE

En signe de ma profonde gratitude

A MES CAMARADES INTERNES

Je leur reste très profondément attaché malgré
ce départ prématuré.

Je remercie Madame le Docteur GILLY pour l'aide précieuse
qu'elle m'a si généreusement apportée dans la partie anatomo-
pathologique de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

En signe de très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET ,

En remerciement pour le semestre d'externat
passé dans son service, qui m'a fait aimer la
pédiatrie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SARROUY

C'est un grand honneur pour moi de l'avoir eu
comme patron, puis comme juge. Je lui exprime
mon admiration respectueuse pour son oeuvre et
sa grande personnalité.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BETHENOD

Je lui suis profondément reconnaissant pour tout
ce qu'il m'a enseigné d'une façon si agréable ,
pour la confiance qu'il m'a témoignée en me pro-
posant ce travail, pour ses conseils qui m'ont
permis d'en venir à bout.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GILLY

Il est pour moi beaucoup plus qu'un patron.
Sa bonté, sa simplicité, son efficacité me
seront un modèle.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CHARVET

La brusquerie de ses gestes et de son langage
ne lui permettent pas de dissimuler sa profonde
humanité.

Je le remercie pour l'aide qu'il m'a apportée
dans des moments difficiles.

CHAPITRE I

CHAPITRE I

GENERALITES

1- Définition

L'hémorragie intra pulmonaire (HIP) est le résultat du passage de globules rouges à travers la paroi des capillaires pulmonaires. L'envahissement massif du tissu interstitiel et des alvéoles par le sang entraîne un aspect congestif caractéristique du poumon à l'autopsie. A l'examen histologique on distingue l'hémorragie interstitielle et l'hémorragie intra alvéolaire. Le plus souvent les deux coexistent. Il faut d'emblée insister sur le caractère massif de l'hémorragie et nous éliminons de notre étude les cas d'alvéolite hémorragique localisée ou les suffusions sanguines péri-vasculaires de la période pré-agonique.

2 - Historique

Le concept d'hémorragie intra pulmonaire du nouveau-né a trouvé son origine dans les travaux anatomopathologiques, soit à l'occasion d'autopsies systématiques, soit au cours d'études microscopiques du poumon dans les détresses respiratoires du nouveau-né. Devant la fréquence de ces hémorragies intra-alvéolaires, des recherches étiologiques et cliniques ont été entreprises par la suite.

C'est ainsi que si SPENCER, déjà en 1891, distingue suffusions sous pleurales et HIP, c'est YLLPÖ en 1919 qui isole et décrit le tableau anatomique de l'HIP avec son double aspect interstitiel et intra-alvéolaire.

Par la suite BROWNE en 1929 et MCGREGOR en 1939 essayent déjà de trouver une explication pathogénique au syndrome.

Les études plus récentes réunissent d'importantes statistiques et essayent de mettre en évidence les principales circonstances étiologiques qui pourraient faire entrevoir le mécanisme de ces hémorragies et permettre d'améliorer un pronostic actuellement très grave.

Les principales études ont été faites par :

- AHVENAINEN en 1956 en Finlande
- POLLERI en 1957 en Uruguay
- THORNBURN en 1963 en Jamaïque
- LAUWERYS en 1963 en Belgique
- SOROKIN en 1965 en U. R. S. S.
- ESTERLY et
AVERY en 1966 aux U. S. A.
- KNECHT en 1966 en Suisse.

En l'absence de travaux français sur cette question, nous avons jugé utile de présenter les cas d'HIP décelés dans le service du Professeur BETHENOD, Hôpital Debrousse à LYON, à l'occasion des autopsies systématiques des enfants morts dans la période néo-natale.

3 - Fréquence de l'hémorragie intra-pulmonaire

Notre étude porte sur les cas d'HIP relevés au cours de deux ans (1965 et 1966) d'activité d'une crèche de prématurés et d'une crèche spécialisée dans les affections néo-natales d'enfants nés à terme.

Au cours des années 1965 et 1966, 493 enfants ont été hospitalisés dans le Service de prématurés. 97 sont décédés, soit 20 %. Pratiquement, tous ont été autopsiés. 10 HIP ont été diagnostiquées, ce qui représente 10,3 % des décès des prématurés.

Chez les nouveaux-nés, 415 ont été hospitalisés. Il y a eu 74 décès dont 4 HIP ce qui représente 5,4 % de la mortalité au cours du premier mois, des enfants nés à terme.

Dans les études des auteurs étrangers la fréquence de l'HIP est jugée par rapport au nombre d'enfants morts dans le premier mois qui suit la naissance, ou par rapport au nombre d'enfants qui naissent. Par rapport au nombre d'enfants morts ou plutôt, par rapport aux autopsies pratiquées dans la période néo-natale, la fréquence de l'HIP se situe autour de 8 % dans la plupart des statistiques (AHVENAINEN, THORNBURN, POLLERI).

Les 2 travaux les plus récents donnent des chiffres différents. 17,3 % pour ESTERLY et OPPENHEIMER, 4,2 % pour KNECHT.

De même la fréquence de l'HIP par rapport au nombre de naissances varie de 0,7 % pour BUTLER et BONHAM à 3,8 % pour ESTERLY et OPPENHEIMER.

Pour expliquer de telles différences, il faut penser que le recrutement des sujets peut varier suivant les Services qui sont des Maternités, des Centres de Prématurés, des Services de Pédiatrie néo-natale.

Dans ces derniers les enfants n'arrivent souvent qu'au 2ème jour , les enfants décédés le 1er jour n'entrent donc pas dans la statistique. D'autre part des cas d' HIP associés à une autre lésion prédominante peuvent être écartés. Enfin des facteurs raciaux ou sociaux particuliers à chaque région peuvent intervenir.

CHAPITRE II

CHAPITRE II

PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS

Observation n° 1 (P. 134)

SEL... Marie-Hélène née le 7 mars 1965

- fille née prématurément à 7 mois de grossesse d'une mère ayant présenté des accouchements prématurés répétés.
- accouchement normal , Apgar à 9.
- poids de naissance : 1 680 gr.
- hospitalisée pour prématurité.
- l ' examen à la quinzième heure montre une grande hypotonie et une détresse respiratoire avec polypnée et tirage , une cyanose, des expectorations jaunâtres , un oedème des membres inférieurs.
- l'évolution se fait vers l'apparition de pauses respiratoires.
- Décès à la 36ème heure.
- A l'examen histologique on note une HIP généralisée interstitielle, alvéolaire et bronchique. Le poumon bien déplié par endroit, est atelectasique ailleurs. Les membranes hyalines sont nombreuses. De grandes cellules à noyau dense témoignent de l'inhalation amniotique. La congestion vasculaire est intense.

Observation n° 2 (P. 155)

SOU... Didier né le 21 avril 1965

- garçon né prématurément à 7 mois de grossesse. Menace de fausse couche au 5ème mois.
- accouchement long du à une dystocie du col. Etat normal de l'enfant à la naissance.
- poids de naissance : 1 800 gr.
- hospitalisé pour prématurité.
- l'examen , fait à la 4ème heure, permet de constater un cri plaintif et

une cyanose généralisée.

- L'évolution se fait sous la forme de pauses respiratoires. L'aspiration ramène des sécrétions sanguinolantes.
- Décès à la 8ème heure.
- A l'autopsie les poumons sont congestifs.
- L'histologie révèle une HIP interstitielle et alvéolaire diffuse ainsi qu'une congestion vasculaire intense.

Observation n° 3 (P. 164)

BEL.... Patricia, née le 10 mai 1965

- Fille, née prématurément à la fin du 6ème mois d'une grossesse troublée par des coliques néphrétiques. La mère a reçu des antispasmodiques les 3 jours précédant l'accouchement.
- Ce dernier a été rapide. Etat normal de l'enfant à la naissance.
- Poids de naissance : 1 340 gr.
- Hospitalisation pour prématurité.
- L'examen, à la 22ème heure, montre une grande hypotonie, un sclérome de la racine des cuisses, un cri plaintif. L'état respiratoire est normal. Il n'y a pas de cyanose.
- L'évolution se fait vers l'apparition de pauses respiratoires. La respiration devient rapide, superficielle avec tirage. Rejet de mucosités jaunâtres.
- Deux heures avant son décès (48ème heure) l'enfant rejette du sang par le nez et la bouche.
- L'examen histologique du poumon montre une hémorragie interstitielle et intra-alvéolaire avec diffusion dans les bronches. Il existe de nombreux dépôts fibrineux sans membrane hyaline vraie. L'inhalation amniotique peut être affirmée, on voit quelques grains de méconium. Les vaisseaux capillaires sanguins et lymphatiques sont très ectasiques.

Observation n° 4 (P. 305)

PER... Philippe, né le 4 février 1966.

- garçon, né prématurément à 7 mois et demi d'une grossesse gémellaire. La mère a présenté une néphropathie gravidique (3 gr. d'albumine à l'accouchement). Le 2ème jumeau est mort à la 48ème heure et présentait des membranes hyalines.
- L'accouchement s'est fait en présentation du siège. L'enfant a crié dès la naissance.

- Poids de naissance : 1 400 gr.
- Hospitalisation pour prématurité.
- L'examen à la 10ème heure montre un état respiratoire normal, des tré-mulations importantes. La calcémie est normale. Le liquide céphalo-ra-chidien contient 1,50 gr d'albumine mais 3 éléments seulement.
- L'évolution se fait vers l'apparition, au bout de 24 heures de pauses, puis s'installent la dyspnée et la cyanose. Pendant quelques jours le pro-nostic reste incertain, puis les pauses se prolongent malgré le traitement de sérum glucosé et d'antibiotiques.
- La mort survient au 7ème jour après une importante hémoptysie.
- A l'autopsie les poumons sont, à la coupe, denses et hémorragiques . L'examen histologique révèle l'hémorragie diffuse interstitielle et intra-alvéolaire. Il existe quelques ruptures de cloisons. Les vaisseaux sont très congestifs. Les lymphatiques sont ectasiés.

Observation n° 5 (P. 378)

PER... Alain, né le 28 avril 1966

- Garçon, né au 8ème mois d'une mère obèse ayant présenté une grossesse troublée par des oedèmes généralisés et une hypertension artérielle appa-rue au 6ème mois, sans albuminurie.
- L'accouchement a été long et l'enfant a du être réanimé 4 minutes.
- Il se présente comme un débile de poids de naissance 1 900 gr.
- Hospitalisation pour débilité et hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,20 gr les premières 24 heures).
- L'enfant est examiné à la 31ème heure. Il présente une cyanose péri-buccale et des extrémités, un bon état neurologique. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Quelques heures plus tard il rejette des sécrétions contenant du sang noir.
- Le lendemain les accès de cyanose se multiplient. L'auscultation pulmo-naire révèle l'encombrement pulmonaire. La radiographie thoracique mon-tre un coeur un peu augmenté de volume. L'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire gauche relative avec des ondes T négatives dans toutes les dérivations.
- Au 3ème jour l'enfant meurt au cours d'un accès de cyanose.
- A l'autopsie, les poumons flottent, cependant, ils sont très congestifs, leur aspect est tigré, marbré de larges plaques noirâtres hémorragiques. Les veines sont dilatées.
- L'histologie révèle l'hémorragie diffuse intra-alvéolaire, les alvéoles sont mal déplissées, par endroit il existe des ruptures de paroi. Des frag-ments de méconium témoignent de l'inhalation amniotique. Les capillaires sont congestifs.

Observation n° 6 (P. 460)

LAN... Christian, né le 17 juillet 1966

- Garçon, né prématurément, à 6 mois et demi d'une grossesse marquée par une tentative d'avortement.
- L'accouchement a été rapide et les cris immédiats.
- Le poids de naissance est de 1 160 gr.
- Hospitalisation pour prématurité.
- A l'examen de la 34ème heure, l'enfant paraît vigoureux, mais 12 heures plus tard il rejette une grande quantité de sang par la bouche et le nez.
- La mort survient rapidement après.
- Le diagnostic de maladie hémorragique du nouveau-né est confirmé par la vérification anatomique qui montre des hématomes sous-capsulaires du foie, du sang dans l'estomac.
- L'examen histologique des poumons montre l'hémorragie intra pulmonaire alvéolaire, interstitielle et bronchique. Il existe des mottes centro-alvéolaires de fibrine, une congestion vasculaire intense, quelques ruptures de cloisons. Le foie est oedémateux et hémorragique.

Observation n° 7 (P. 462)

BOU... Sophie, née le 19 juillet 1966

- Fille, née au terme normal d'une grossesse gémellaire. Il n'existe pas d'antécédents héréditaires.
- L'enfant est née en siège et a subi une fracture du fémur droit au cours de l'accouchement.
- Le poids de naissance est de 1 500 gr.
- Hospitalisation pour prématurité.
- Une trémulation des premiers jours est expliquée par l'hypoglycémie néo-natale. Le 4ème jour est marqué par une crise de cyanose au cours d'une pause respiratoire. Une polypnée s'installe ensuite.
- La mort suit de peu une petite hémoptysie.
- A l'autopsie : les poumons sont tigrés et présentent de vastes zones d'aspect hémorragique.
- A l'histologie : le rein présente une zone médullaire anormale avec dilatation des tubules. L'étude du poumon montre une hémorragie diffuse intra-alvéolaire et interstitielle, un déplissement alvéolaire normal, des particules de méconium et des cellules vaginales témoignant de l'inhalation amniotique. On trouve de la fibrine centro-alvéolaire. Il existe des ruptures de cloisons. Les vaisseaux sont très ectasiés.

Observation n° 8 (P. 477)

RIV... Stéphane, né le 7 août 1966

- Garçon, né prématurément, à 7 mois et demi d'une grossesse marquée par une néphropathie gravidique sévère avec crise d'éclampsie à l'accouchement.
- L'enfant doit être réanimé à la naissance.
- Le poids de naissance est de 1 020 gr.
- Hospitalisation pour prématurité.
- A la 30ème heure l'enfant commence à cracher du sang rouge. La respiration est irrégulière, puis apparaissent l'encombrement respiratoire et des pauses. On note un important sclérème. La radiographie thoracique montre une discrète infiltration du sommet droit et de la base gauche. L'électrocardiogramme montre une négativation des ondes T de V2 à V6.
- L'enfant a reçu de la vitamine K1, des extraits sanguins de facteurs de coagulation (P. P. S. B.) et des antibiotiques. La paleur confirmée par la numération globulaire basse incite à pratiquer une petite transfusion sanguine.
- Au cours de cette transfusion l'enfant meurt âgé de 3 jours.
- L'examen anatomique montre un poumon ne flottant pas, très congestif et de couleur notée plus foncée que le poumon de la maladie des membranes hyalines. Le canal artériel est largement perméable, les veines pulmonaires sont ectasiées.
- A l'examen microscopique, l'HIP est massive, interstitielle et intra-alvéolaire. Les alvéoles sont bien déplissées, de nombreuses cellules sont chargées de pigments d'hémosidérine. Les vaisseaux capillaires sanguins et lymphatiques sont ectasiés et on remarque des globules rouges dans les vaisseaux lymphatiques.

Observations n° 9 et 10 (P. 555)

ROS... Christophe et Alain, nés le 6 novembre 1966

- Ces deux garçons jumeaux sont nés prématurément au bout de six mois d'une grossesse marquée par une rupture spontanée des membranes 3 mois avant l'accouchement.
- Ce dernier s'est déroulé normalement. Les enfants ont crié immédiatement mais le réchauffement n'a pas été assuré de façon correcte.
- Poids de naissance 1 400 gr. chacun.
- La mort a lieu deux heures après l'accouchement malgré les essais de réanimation.
- L'autopsie montre des poumons denses, splénisés, ne flottant pas.
- A l'histologie : atelectasie presque totale. HIP surtout interstitielle,

massive. Les capillaires sont congestifs. Le poumon de Christophe contient quelques membranes hyalines.

Observations n° 11 (P. 614)

CAM... Raphaël, né le 14 janvier 1967

- Garçon, né prématurément au 7ème mois d'une grossesse marquée par de fréquents vomissements.
- L'accouchement s'est déroulé sans incident, l'enfant a du être réanimé 1 minute.
- Le poids de naissance est de 1 950 gr.
- Hospitalisé pour prématurité.
- Au bout de quelques heures, apparaissent des pauses respiratoires, une cyanose, puis une dyspnée avec tirage intercostal important.
- Décès au bout de 18 h.
- La vérification révèle une petite hémorragie méningée, des poumons violets hémorragiques à la coupe, ne flottant pas.
- A l'histologie : HIP de type alvéolaire, les alvéoles ne sont pas bien dépliées. Il existe quelques ruptures pariétales. On trouve des mottes de fibrine intra-alvéolaire.

Observations n° 12 (4. 572)

PER... Michel-Ange, né le 22 septembre 1966

- Garçon né à terme par césarienne pour dystocie osseuse après une grossesse normale.
- Il s'agit d'un débile de 2 400 gr : dont l'état à la naissance paraît normal.
- Cependant au bout de quelques heures une cyanose apparaît suivie d'arrêts cardio-respiratoires. L'enfant est réanimé. Le même tableau se reproduit 6 heures après.
- L'auscultation cardiaque montre un souffle systolique intense. L'auscultation pulmonaire révèle des râles fins au niveau des 2 poumons.
- Un 3ème arrêt cardiaque amène la mort à la 12ème heure.
- L'examen anatomique montre un gros canal artériel, un oedème pulmonaire bilatéral, les poumons ne flottent pas.
- A l'histologie : association de vastes plages hémorragiques et aspect d'hémorragies interstitielle et alvéolaire. Il existe des membranes hyalines. La congestion vasculaire est importante.

Observation n° 13 (4 548)

CER... Gilles, né le 9 septembre 1966

- Garçon, né à terme d'une mère obèse (grand-mère diabétique)
- L'accouchement est difficile, une dystocie des épaules oblige à des manœuvres provocatrices d'une paralysie du plexus brachial.
- L'enfant est né étonné.
- Le poids de l'enfant est de 4 830 gr.
- Le lendemain de la naissance il apparaît un accès brutal de cyanose avec rejet de sérosités sanguinolantes qui entraîne l'hospitalisation.
- Une hémoculture pratiquée à l'entrée reviendra positive : *Escherichia coli*.
- Dans les heures qui suivent l'état neurologique se détériore, les hémoptysies se répètent et la mort survient à la 37ème heure.
- A l'autopsie : l'ensemble des deux poumons est transformé en bloc hémorragique. Quelques îlots paraissent nécrotiques et purulents. Les poumons ne flottent pas. Le canal est largement perméable.
- A l'histologie : gros îlots nécrotiques. Les alvéoles hémorragiques sont situées en périphérie de ces îlots contenant des leucocytes altérés. Les vaisseaux sont normaux. Il n' a pas de membrane hyaline.

Observation n° 14 (4 571)

CHA... Philippe, né le 18 septembre 1966

- Garçon, né à 7 mois et demi d'une grossesse marquée par une menace d'accouchement prématuré au début du 7ème mois.
- La naissance a été sans incident. Le liquide amniotique est méconial.
- L'enfant pèse 3 330 gr.
- L'enfant est immédiatement cyanosé et apnéique. Il présente des oedèmes diffus. Cet état motive l'hospitalisation.
- La ponction lombaire révèle un liquide céphalo-rachidien hémorragique. L'enfant est traité alors par une perfusion de glucosé hypertonique avec des antibiotiques, de l'hydrocortisone et des coagulants.
- L'enfant évolue sur le plan neurologique vers un état subcomateux et sur le plan cardio-pulmonaire vers l'insuffisance cardiaque avec oedèmes et hépatosplénomégalie. Polypnée importante.
- Au 9ème jour une hémoptysie révèle un tableau clinique d'oedème aigu du poumon. Malgré tonicardiaques et diurétiques l'enfant meurt dans un tableau asphyxique.
- L'autopsie révèle une hémorragie méningée, un gros canal artériel, une hémorragie thymique. Les poumons sont hémorragiques et oedémateux à la coupe.

- A l'examen histologique : HIP diffuse intra-alvéolaire et interstitielle avec aspect congestif des capillaires. Les poumons sont bien dépliés. Quelques parois alvéolaires sont rompues .

CHAPITRE III

CHAPITRE III

FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L' H. I. P.

Nous relèverons toutes les caractéristiques des enfants et tous les phénomènes pathologiques qui ont coïncidé avec l' HIP en tachant de discuter les liens qui peuvent exister entre ces différents éléments. Les chiffres et pourcentages donnés ne sont qu'approximatifs et destinés à évaluer grossièrement l'importance relative des facteurs étiologiques.

1 - Fréquence de l' HIP en fonction du poids à la naissance.

ESTERLY et OPPENHEIMER rapportent les chiffres suivants:

- sur 227	nés vivants pesant moins d' 1 kg.	15 HIP	soit 6,6	%
- sur 730	nés vivants " " de 2 kg.	46 HIP	" 6,3	%
- sur 1 683	" " " " de 2,5 kg. ...	9 HIP	" 0,5	%
- sur 22 180	" " " plus de 2,5 kg. ...	25 HIP	" 0,11	%

Donc, il semble bien exister un poids critique entre 2 kg et 2,5 kg en deçà duquel la fréquence des HIP devient 10 fois plus fréquente. Au-dessus de 2,5 kg un nouveau-né court 60 fois moins de risque de faire une HIP qu'avec un poids de naissance inférieur à 2 kg.

Sur notre série de 14 cas remarquons que 11 enfants pèsent entre 1 et 2 kg, 1 pèse 2 400 gr, 2 seulement pèsent plus de 2,5 kg à la naissance.

Si on ne tient pas compte du cas des débiles à terme, on peut, en considérant le rapport entre le poids à la naissance et l'âge gestationnel, dire que ce sont les prématurés nés avant le 8ème mois de grossesse qui courent le plus de risque de faire une HIP.

Il faut remarquer cependant que pour l'enfant né à terme l'HIP est une cause fréquente de mortalité, en tenant compte du fait que le risque de mort du nouveau-né de plus de 2 kg est 10 fois moins élevé que celui du prématuré de poids inférieur à 2 kg.

Donc, par rapport au nombre d'autopsies, la fréquence de l'HIP est à peu près égale chez les prématurés et chez les enfants nés à terme. Nous avons vu que les statistiques s'accordent à le situer entre 7 et 10 %. Ainsi AHVENAINEN donne 27 HIP sur 280 autopsies de prématurés de moins de 2 k et 33 HIP sur 461 autopsies d'enfants de plus de 2 kg.

Enfin 2 auteurs, ESTERLY et THORNBURN attirent l'attention sur la fréquence significative dans leurs statistiques d'un poids inférieur au poids moyen correspondant à l'âge de gestation.

2 - Le cas des mort-nés

L' HIP se manifeste chez le mort-né fréquemment sous forme d'hémorragie interstitielle. ESTERLY et OPPENHEIMER sur 216 autopsies de mort-nés font 40 fois le diagnostic d' HIP soit 15 % . Par contre KNECHT n'en découvre que 3 cas sur 432 autopsies soit 0,7 % .

3 - Rapports de l'HIP avec les autres manifestations pathologiques du nouveau-né .

a) - manifestations hémorragiques extra-pulmonaires

Nous en avons trouvé dans 5 cas sur 14 (soit 35 %)

- observation n° 9 : l'anatomo-pathologiste nous a signalé des hémorragies intrathymiques.
- observation n° 6 : on trouve à la vérification du sang dans l'estomac et des hématomes sous-capsulaires du foie tels qu'on les voit dans la maladie hémorragique du nouveau-né.
- observation n° 14 : nous trouvons une hémorragie méningée découverte cliniquement et un thymus hémorragique découvert à l'examen histologique.
- observation n° 3 : hémorragie intra-cérébrale découverte à l'examen histologique.
- observation n° 11 : hémorragie méningée découverte à l'autopsie.

ESTERLY signale dans 62 % des cas des hémorragies siégeant au niveau des viscères, mais aussi du système nerveux spécialement chez les enfants prématurés; ceci pouvant être rapproché de nos observations 3, 11 et 14 .

KNECHT insiste sur la fréquence d'une diathèse hémorra-

gique : elle rapporte 10 cas où on peut la soupçonner sans qu'elle soit prouvée : 4 maladies hémorragiques du nouveau-né, 4 ictères par incompatibilité, 1 afibrinémie congénitale, 1 septicémie.

AHVENAINEN rapporte 14 cas dont 9 concernent des hémorragies méningées ou intraventriculaires chez des prématurés, ceci sur 60 cas (donc 24 %).

LAUWERYNS par contre ne trouve pas d'autre hémorragie que l' HIP dans ses 37 cas sauf au cours d'une maladie des inclusions cytomégaliqes.

b) - manifestations infectieuses concomittentes à l' HIP

ESTERLY rapporte 19 cas d' HIP où des signes inflammatoires étaient présents sur la coupe du poumon (soit 14 %). Du vivant des enfants 8 fois un germe fut isolé et traité par des antibiotiques. Dans 10 cas il existait une infection extra-pulmonaire (otite, omphalite, encéphalite, etc....).

POLLERI mentionne l'importance du facteur infectieux sans en apporter la preuve.

LAUWERYNS sépare très nettement la pneumonie avec HIP des autres formes de ce syndrome.

Personnellement, nous notons sur nos 14 cas, un seul où une hémoculture a révélé un germe (Escherichia Coli). L'histologie prouve l'infection au niveau du poumon en montrant de nombreux ilots nécrotiques uniformément répartis avec des polynucléaires altérés. Ceci est à rapprocher du cas n° 2 de KNECHT.

Dans 4 cas de nos observations une culture de liquide céphalo-rachidien s'est révélée négative. 6 coprocultures sont restées stériles, une seule a poussée, il s'agissait d'un Escherichia Coli non spécifique. Dans 13 cas l'examen de l'histologie pulmonaire n'a pas permis de mettre en évidence de signes inflammatoires.

Il nous paraît donc utile de distinguer les cas où il existe une preuve bactériologique et des images d'inflammation sur le plan histologique (notre cas n° 13, le cas n° 2 de KNECHT). La présence de germes et de foyers nécrotiques signent la pneumonie, le caractère hémorragique est alors manifestement secondaire.

Les autres HIP semblent indépendantes d'un foyer infectieux. Elles sont concomittentes ou en tous cas la relation entre les 2 manifestations hémorragiques et infectieuses ne peut être prouvée.

Nous notons pour terminer 2 cas de Maladies des inclusions cytomégaliqes comportant une HIP rapportés par AHVENAINEN et LAUWERYNS.

c) - malformations congénitales

Les études faites montrent qu'on les rencontre assez souvent chez les sujets porteurs d' HIP (19,3 % pour ESTERLY). En fait, seules nous intéressent celles qui peuvent avoir une relation avec la maladie, notamment les malformations cardiovasculaires et les fistules trachéo-bronchiques.

ESTERLY rapporte 14 cas de malformations cardiaques sur ses 135 cas d' HIP. Le pourcentage de 10 % semble égal à celui trouvé dans toutes les autopsies de nouveau-né; en fait, sur ces 14 cas, 10 sont des nouveau-nés à terme, ce qui fait pour ces derniers (40 cas) 25% de malformations cardiaques.

KNECHT en rapporte 3 cas sur 27 soit 8 %.

AHVENAINEN mentionne aussi 8 %, mais LAUWERYNS en note 7 cas sur 37 soit 19 %.

Notre étude ne fait pas mention d'autre anomalie que celles portant sur le canal artériel:

- observation n° 5 = canal artériel perméable au 3ème jour.
- observation n° 7 = canal artériel perméable au 4ème jour.
- observation n° 8 = canal artériel largement perméable au 3ème jour.
- observation n° 9 = canal artériel très large.
- observation n° 12 = canal artériel gros, légèrement pathologique.
- observation n° 13 = canal artériel certainement pathologique car plus gros que les branches de l'artère pulmonaire.
- observation n° 14 = gros canal artériel, dont le calibre est deux fois plus gros que celui des branches de l'artère pulmonaire.

Donc sur 14 cas on peut noter 4 cas où il est simplement mentionné que le canal artériel est perméable et 4 cas où les dimensions de ce canal ont retenu l'attention de l'examineur.

LAUWERYNS est lui aussi frappé par la fréquence d'une large béance du canal artériel.

d) - ictère hémolytique et ictère nucléaire

Nous n'en n'avons pas de cas dans notre série.

Certains auteurs le rapporte avec une certaine fréquence :

- 15 % des cas pour AHVENAINEN,
- 15 % des cas pour ESTERLY,
- 9 % pour KNECHT qui retient cette affection comme facteur d'hypo-

coagulabilité (souffrance hépatique).

4 - Facteurs maternels et circonstances obstétricales

Nous envisagerons :

- 1) les affections infectieuses ou fébriles de la mère : elles ne sont pas mentionnées par les auteurs précités et nous ne les avons pas retrouvées dans les antécédents maternels au cours de notre étude.
- 2) les affections entraînant une fragilité anormale de l'enfant telles qu'obésité et diabète : elles ne semblent pas intervenir dans une large part cependant nous notons dans notre série 2 cas de prédiabète avec obésité (5 et 13).
- 3) les facteurs d'anoxie foetale tels :
 - les néphropathies gravidiques = n° 4 et n° 8 de notre série.
 - les anomalies placentaires = placenta praevia.
 - les circonstances de l'accouchement = procidence du cordon , longueur du travail - n° 11 .
- 4) les autres circonstances anormales :
 - menace de fausse couche ou tentative d'avortement
 - rupture prématurée de la poche des eaux = n° 6 - 9 et 10
 - césarienne = n° 11
 - accouchement en siège = n° 4 et 7

Ainsi, nous trouvons dans 9 cas sur 14, des circonstances anormales de la grossesse ou de l'accouchement.

Ce résultat ne se retrouve pas dans l'étude d' AVERY qui ne note que 33 % de circonstances anormales contre 30 % dans une série témoin.

Au contraire, LAUWERYNS note 46 % de causes d'anoxie foetale.

THORNBURN trouve 14 fois sur 31 des causes de souffrance prénatale ou natale. Il signale à ce sujet que les enfants ayant souffert avant ou à la naissance forment la grande majorité de ceux qui meurent dans les premières 24 heures.

AVERY note de la même façon que les enfants ayant présenté des signes de souffrance foetale sont morts plus rapidement que les autres.

Ce fait ne ressort pas clairement de notre étude.

Bien sûr pour les prématurés, il n'est pas étonnant de

trouver un fort pourcentage de circonstances pathologiques au cours de la grossesse qui sont les facteurs favorisant de cette prématurité.

5 - Circonstances post-natales

a) - exposition au froid

Elle ne paraît pas significative pour AVERY.

Dans nos cas 9 et 10, ces deux jumeaux de 1 400 gr., ont été transportés dans le service de prématurés sans être mis en couveuse portative. Mais ils avaient d'autres raisons d'être fragiles (rupture de la poche des eaux à 3 mois de grossesse). Cas n° 1 : enfant né à domicile : température 34° à l'arrivée à l'hôpital.

b) - perfusion de solutés et de sang

Dans notre série, 2 reçurent une perfusion et 1 une transfusion sanguine, ce qui donne une fréquence de ces thérapeutiques inférieure à la fréquence moyenne pour l'ensemble des hospitalisés du service.

c) - réanimation, massage cardiaque

Il a été pratiqué une réanimation à la naissance dans les cas n° 5, 8, 11 et 14.

un massage cardiaque dans le cas n°12.

Donc moins d'un tiers des cas ont subi une réanimation.

L'essai de réanimation terminale a été pratiqué 11 fois sur 14. Il est certainement responsable des ruptures de parois alvéolaires constatées à l'examen histologique. Mais il est très vraisemblable que l'HIP était déjà présente au moment de la réanimation (l'hémoptysie s'étant déjà manifestée le plus souvent).

LAUWERYS ne pense pas qu'on puisse retenir la réanimation comme cause de l'HIP si la pression de l'air insufflé ne dépasse pas 30 cm d'eau.

CHAPITRE IV

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1 - Aspect macroscopique

L'aspect pathologique du poumon est toujours reconnu à l'oeil nu. Les poumons sont lourds, gonflés, congestifs, formant un bloc dur, soit dans leur ensemble, soit au niveau de plusieurs lobes.

Leur couleur est soit rouge sombre, soit tigrée avec des taches blanches.

Dans notre série le diagnostic d'HIP fut fait 6 fois sur 14 sur l'aspect macroscopique.

A la coupe il s'écoule de la tranche de section un liquide sanglant. Quelquefois les poumons flottent. Nous avons remarqué que ceux qui plongeaient au fond de l'eau correspondaient aux enfants morts le plus précocement, dans les premières 36 heures.

L'aspect est souvent difficilement identifiable de celui du syndrome de la membrane hyaline, mais quelquefois la couleur est vraiment rouge foncée, sanglante.

2 - Aspect microscopique

Il est caractérisé par l'envahissement du tissu interstitiel et des alvéoles par les hématies.

a) - situation des hémorragies

Les hémorragies peuvent être diffuses donnant un aspect plein et uniforme à la coupe, soit se limiter à certains segments ou à certains lobes. Beaucoup plus rarement elles sont dispersées en flaque donnant l'aspect tigré à l'oeil nu.

Enfin elles prédominent dans les zones distales plus que

hilaires ce qui les différencie des lésions provoquées par inhalation de liquide caustique (liquide gastrique).

b) - le type d'hémorragie

La prédominance de la localisation interstitielle ou alvéolaire a été discutée. certains n'admettent pas dans le syndrome, des hémorragies interstitielles pures sans envahissement alvéolaire.

Nous pensons qu'il faut éliminer les effusions limitées aux espaces péri-capillaires avec aspect macroscopique du poumon normal, ceci correspond en effet à un phénomène agonique normal. Mais avec ESTERLY nous estimons que la prédominance interstitielle est l'aspect précoce de l'HIP et, en effet, on le retrouve avec fréquence chez l'enfant mort-né et mort dans les premières 24 heures. A mesure que la durée de vie augmente, l'envahissement alvéolaire prédomine, sans jamais devenir pur. Ainsi nos cas 9 et 10 où la survie n'a pas dépassé 2 heures montrent une hémorragie interstitielle presque pure. Nos observations 6, 7 et 8 où la mort survint dans les 3 premiers jours montre une hémorragie mixte interstitielle et alvéolaire.

c) - l'état des alvéoles

L'aspect d'alvéoles mal déplissées avec cloisons inter-alvéolaires épaissies est rare et ne se voit que dans les cas de mort très précoce (cas 9 et 10).

En général il n'y a pas d'atelectasie, les alvéoles ont une dimension normale, certaines zones non hémorragiques peuvent être emphysémateuses (cas n° 8).

Les cloisons alvéolaires sont souvent rompues, il se peut que ces lésions soient dues à un essai de réanimation trop brutal dans la période agonique.

Le contenu alvéolaire comprend essentiellement des globules rouges d'aspect normal, soit serrés les uns contre les autres ou espacés dans une sorte d'oedème hémorragique.

Dans nos cas 5 et 7 de nombreuses particules de méconium et des cellules vaginales témoignent de l'aspiration amniotique.

Dans certains cas on note des cellules chargées de pigments hémossidériniques foncés (cas n° 7, cas de ESTERLY).

d) - aspect de Membrane Hyaline

On le trouve dans nos cas 1, 9, 11 et 12 (28 % des cas).

Des dépôts fibrineux situés au centre de l'alvéole sont aussi fréquents (cas 6, 7 et 8).

ESTERLY rapporte la même fréquence. Mais LAUWERYNS trouve l'association HIP et membrane hyaline dans 45 % de ses cas.

e) - Les vaisseaux

Comme dans le syndrome de la membrane hyaline, le phénomène de congestion vasculaire semble constant sur toutes nos observations et rapporté par tous les auteurs. Les capillaires sont turgescents et envahissent et distendent les septas inter-alvéolaires.

Les lymphatiques participent à cette congestion vasculaire, contenant parfois des hématies (KNECHT, LAUWERYNS).

f) - la plèvre

Elle est le plus souvent normale.

g) - les bronches

Elles sont plus ou moins envahies par le sang.

h) - aspect nécrotique

Nous avons mis à part la description histologique de notre cas n° 13 dont l'aspect particulier le rapproche du cas n° 2 de l'étude de KNECHT et sans doute d'autres cas rapportés sous le nom de "pneumonie hémorragique" (POLLERI, LAUWERYNS) où se surajoute à l'HIP un aspect nettement inflammatoire. Il existe des ilots où l'aspect normal du parenchyme disparaît pour faire place à des amas de globules rouges et blancs plus ou moins altérés, d'allure nécrotique. Cet aspect joint dans notre cas, à une hémoculture positive à Escherichia Coli et à la détermination de germes par la méthode de Gram, permet de reconnaître une origine infectieuse à ce cas d' HIP .

CHAPITRE V

CHAPITRE V

NOTIONS CLINIQUES

1 - Début et durée de la maladie

L'enfant peut présenter déjà une détresse respiratoire à la naissance. Sur 14 enfants, 6 ont dû être réanimés, 4 seulement sont restés alors dyspnéiques.

10 ont donc présenté un espace libre où leur état respiratoire semblait entièrement normal. Le début des troubles se situe alors de quelques heures à 5 jours après la naissance.

L'évolution a alors été rapide puisque :

- 5 sont décédés le premier jour
- 4 sont décédés le deuxième jour
- 3 sont décédés le troisième jour
- 2 sont décédés le huitième et le neuvième jour.

Nous rappelons que contrairement à la maladie des membranes hyalines, on voit des HIP au cours d'autopsies de mort-nés (ESTERLY).

2 - Le tableau clinique

C'est le tableau de la détresse respiratoire aiguë du nourrisson avec 2 éléments, l'un fréquent, la pause respiratoire et l'autre pathognomonique mais qui peut manquer, l'hémoptysie.

a) - la détresse respiratoire

Elle comprend:

- la polypnée : une mesure systématique et régulière montrerait certainement par l'augmentation progressive du nombre des mouvements respira-

toires par minute le début de la maladie. En phase aiguë le rythme dépasse toujours largement 60.

- la dyspnée : les mouvements respiratoires sont irréguliers en durée et en puissance avec apparition de tirage intercostal et sus-sternal. Il existe un battement des ailes du nez.

Cette dyspnée est apparue très nettement dans 6 de nos cas (1, 7, 8, 11, 12 et 14).

- la cyanose : elle est pratiquement constante dès que les mouvements respiratoires anarchiques n'assurent plus l'hématose. Elle est souvent favorisée par la polyglobulie néo-natale. Physiologique, lorsqu'elle se limite aux pieds et aux mains, elle se complète rapidement à tout le corps dans le tableau de détresse respiratoire. Elle est bien influencée par l'oxygénothérapie.

b) - les pauses respiratoires

Elles sont particulièrement fréquentes dans notre série puisque nous les retrouvons 11 fois sur 14. Elles sont longues, durant plus de 10 secondes et nécessitent la réanimation. Elles ont tendance à se répéter à un rythme de plus en plus élevé et en s'aggravant aboutissent à la mort. Particulièrement fréquentes chez le petit prématuré ces pauses semblent bien représenter le mode de réaction du poumon très immature.

c) - l'hémoptysie

Elle est retrouvée 9 fois sur les 14 cas de notre série (64 %) alors que AVERY ne la retrouve que dans 42 % de ses observations.

Elle peut se présenter sous forme spontanée, du sang rouge clair et aéré s'échappant par le nez et la bouche (7 cas).

Une fois il s'est agi de glaires un peu sanguinolentes. Une fois le sang a été retiré par aspiration.

Enfin une fois le sang apparu au cours de vomissements paraît venir de l'estomac, d'autant plus qu'il n'y a pas de scène de détresse respiratoire (cas n° 6). En fait, à l'autopsie, l'estomac contient du sang, mais est normal. L'examen histologique du poumon montre l'HIP massive.

L'apparition de cette hémorragie permet de tirer une double conclusion :

- conclusion diagnostique : associée à des signes respiratoires elle signe l'HIP.
- conclusion pronostique : elle précède de peu la mort; elle est survenue dans les 3 heures suivantes dans 7 cas, dans 2 autres cas après 17 et

36 heures.

Nous n'avons pas observé dans le service des prématurés d'hémoptyxies dont l'évolution se fasse vers la guérison.

3 - Examen clinique

Il a permis, en pleine détresse respiratoire et le plus souvent avant la mort d'entendre des râles dans les deux poumons (6 fois).

L'auscultation cardiaque a révélé dans la phase aiguë la tachycardie avec une fois, un souffle systolique.

Notre cas n° 13 sur lequel nous reviendrons présentait une véritable insuffisance cardiaque.

L'oedème des extrémités et le scléroedème a été relevé 4 fois.

Un mauvais tableau neurologique compliquait 4 fois le diagnostic. Il se révélait par une hypotonie et l'absence de réflexes archaïques, il ne semble pas cependant que ces anomalies si fréquentes chez les prématurés soient plus fréquentes chez les enfants présentant une HIP.

4 - Formes cliniques

Deux tableaux cliniques nous paraissent intéressants à rapporter car ils diffèrent notablement de celui que nous venons de décrire et impliquent de ce fait une pathogénie différente.

- cas n° 6 : il s'agit d'un enfant de 1 600 gr., vigoureux à la naissance, ayant présenté un bon état général pendant 2 jours et qui fait brutalement une hématomélie mortelle. L'autopsie a révélé : des hématomes sous-capsulaires du foie, du sang dans l'estomac, une HIP. Dans ce cas nous estimons pouvoir parler de maladie hémorragique du prématuré comportant une HIP.

- cas n° 14 : enfant de 3 330 gr. réanimé à la naissance et qui se présente à son entrée dans le service de pédiatrie comme une insuffisance cardiaque : tachycardie, hépatomégalie, splénomégalie, oedèmes, coeur un peu gros à la radio avec images pulmonaires nodulaires évoquant la stase veineuse. Après une accalmie de quelques jours la scène s'aggrave sur le plan pulmonaire, un rythme de galop est entendu ainsi que des râles pulmonaires. Le décès survient dans un tableau évoquant l'oedème aigu du poumon. A la vérification, on trouve un très gros canal artériel manifestement pathologique.

5 - Examens complémentaires

a) - les examens radiologiques

La radiographie thoracique est assez rarement faite au cours des détresses respiratoires du nouveau-né en raison de la difficulté de déplacement des enfants. On peut dire qu'un de ses principaux avantages est de permettre d'éliminer une autre cause de difficulté respiratoire: pneumo-thorax, staphylococcie, pleurésie, malformation cardiaque.

AVERY signale que les clichés pris dès l'apparition des signes cliniques montrent des images radiologiques semblables à celles que l'on voit dans la membrane hyaline. Il existe un aspect réticulo-nodulaire diffus ou des trainées linéaires de densité irrégulière, des ombres nuageuses ou mieux limitées, assez denses et confluentes. Parfois le poumon est opaque de façon diffuse. Les films plus tardifs ne révèlent pas d'images spécifiques de l'HIP.

Nous avons une radiographie thoracique dans 3 observations (5, 8, 14).

Pour les observations 5 et 8 la radio pulmonaire fut faite 24 h. avant la mort; la première (5) est d'interprétation difficile. On note seulement un coeur un peu augmenté de volume.

La deuxième (8) montre des opacités peu denses micro-nodulaires du sommet droit et de la base gauche.

Pour l'enfant n° 14 nous possédons un cliché au 4ème jour montrant une discrète modulation périhilaire évoquant la stase veineuse. La radio prémortem montre par contre la classique image réticulo-nodulaire diffuse fréquemment rencontrée au cours de la détresse respiratoire du nouveau-né.

b) - l'électro-cardiogramme

L'étude électrocardiographique revêt une importance pathogénique mais aussi diagnostique pensons-nous, en effet, sur les trois électrocardiogrammes (5, 8, 14) que nous possédons, nous relevons une inversion de toutes les ondes T de V1 à V6. SCHAEFFER rapporte une autre observation semblable. Cette modification de l'onde T devant être interprétée comme la résultante de troubles métaboliques cellulaires qu'entraîne l'anoxie de la détresse respiratoire.

KEITH et ROSE ont étudié l'électrocardiogramme particulièrement dans la détresse respiratoire aiguë du nouveau-né. Ils interprètent l'importance relative des ondes R et S au niveau du precordium droit (V1 - V2). La prédominance de S est en faveur d'une surcharge ventriculaire gauche. Ils ont remarqué que ce signe correspond aux détresses respiratoires graves et ils l'interprètent comme le résultat d'un shunt gauche-droit par l'intermédiaire du canal artériel ouvert. Ils ont confirmé

leur hypothèse par les études de pression par cathérisme et angiocardio-graphie.

Nos cas 5 et 8 montrent effectivement une grande onde S en V1 V2 . Par contre notre cas n° 14 présente un électrocardiogramme de type "prédominance droite" .

c) - numération globulaire et formule sanguine

Elles ont été faites 5 fois dans notre série et nous ont paru rester dans les limites normales de la période néo-natale.

d) - le ionogramme

Il ne montre pas d'éléments caractéristiques dans l'HIP. L'hyperkaliémie signalée par USHER dans la détresse respiratoire du nouveau-né n'est pas retrouvée dans les 3 ionogrammes que nous possédons (cas 5, 13, 14). Les autres éléments de ces ionogrammes sont semblables à ce qu'on voit chez tous les nouveau-nés.

e) - le pH

L'étude du pH sanguin n'a été faite qu'une fois dans notre série (cas n° 13 - pH 7,20 - RA 34,3 - pCO₂ paradoxalement à 40,4 : acidose métabolique pure). Ceci est à déplorer car cette étude comporte certainement des implications pathogéniques et thérapeutiques. C'est ce qui ressort nettement de la thèse de BILDSTEIN. L'acidose métabolique, physiologique à la naissance, est considérablement aggravée par l'augmentation de la pCO₂ qui diminue encore le pH. Cette acidose secondaire comporte ses propres risques : lésions cellulaires cérébrales, trouble du fonctionnement des centres respiratoires, action sur la vaso-constriction pulmonaire. En cas de signes cliniques frustes, l'étude du pH peut permettre de préciser le degré de l'atteinte respiratoire. Enfin sur le plan thérapeutique sa correction est au moins partiellement possible.

f) - calcémie et glycémie

La calcémie ne semble pas être perturbée en cas d' HIP . Nous l'avons recherchée 5 fois (76 à 96).

Il en est de même pour la glycémie, très basse dans notre cas n° 7, sans qu'un lien avec l' HIP puisse être établi.

6 - L'évolution

L'évolution de la maladie se fait vers la mort. En effet la grande majorité des auteurs ne rapporte que des séries d'observations anatomo-cliniques et ne signale aucun cas de nouveau-né ayant survécu à une détresse respiratoire avec hémoptysie. J. O. POLLERĪ, de Montevideo, est le seul à présenter une statistique faisant mention de survies. Il rapporte 163 cas d'HIP dont 149 prématurés et 14 enfants nés à terme. Chez ces derniers 9 ont survécu soit 64,28 %. Chez les prématurés, 40, soit 26,84 %.

Il faut noter que sur 114 décédés, 48 seulement ont été autopsiés. Pour les vivants le diagnostic était porté sur la plus minime hémorragie buccale ou nasale. Le traitement était basé sur l'antibiothérapie.

CHAPITRE VI

CHAPITRE VI

ESSAI PATHOGENIQUE

1 - Les bases pathogéniques classiques

Elles sont diverses, le plus souvent manifestes dans certains cas particuliers, mais difficiles à prouver. Nous les décrirons dans un ordre historique.

a) - L'infection

C'est le facteur qui fut le premier invoqué en 1919 par YLLPÖ. Il attribuait l'hémorragie aux lésions des capillaires qu'entraînait le processus infectieux. En 1922 BROWNE expliquait la "pneumonie aiguë hémorragique" du nouveau-né, pour laquelle il ne trouvait pas toujours de signes inflammatoires histologiques, par une sidération capillaire due à l'évolution suraiguë du phénomène infectieux.

Plus récemment AHVENAINEN (1952) essaye de reproduire le syndrome par injection de culture d'Escherichia Coli dans les bronches de chats nouveau-nés : mais ce n'est guère concluant et dans son étude de 1955 il ne trouve pas de signes inflammatoires dans une série de 60 hémorragies intra-pulmonaires du nouveau né. ESTERLY ne trouve pas dans sa série de preuves d'une relation entre les manifestations infectieuses trouvées et les hémorragies intra-pulmonaires. Rappelons d'ailleurs que Mac GREGOR en 1960 fait remarquer que les troubles pulmonaires avec hémorragie peuvent être le siège d'une infection secondaire. Cependant nous pensons que dans certains cas assez rares les phénomènes infectieux et hémorragiques coexistent au niveau du poumon et que leurs relations sont très étroites. Ainsi dans un cas de KNECHT (cas n° 2), de même dans notre cas n° 13 où une hémoculture est positive à Escherichia coli. A l'examen anatomo-pathologique, on note des ilots nécrotiques avec polynucléaires altérés. On peut parler dans ce cas précis de pneumonie hémorragique, étant entendu qu'il reste bien possible que le mécanisme de

l'hémorragie soit là identique à celui des HIP isolées.

b) - L'aspiration de liquide gastrique

Elle a été souvent invoquée (RHANEY et Mac GREGOR , GARDNER, THORNBURN). Expérimentalement l'injection de liquide gastrique acide entraîne une hémorragie intra-alvéolaire et intra-bronchique (TEABEAUT). Comme il a été prouvé que le liquide gastrique est le plus souvent acide même chez le prématuré, cette hypothèse est soutenable compte tenu de la fréquence des régurgitations des nouveau-nés. Cependant la fausse route donne une image radiologique assez précise qui est rarement retrouvée en cas d' HIP . De même à l'autopsie , il est rare qu'on trouve, soit le liquide gastrique intra-bronchique, soit les lésions bronchiques qu'un acide ne manquerait pas de provoquer. Au contraire dans la majorité des HIP les bronches sont libres et indemnes, le sang se trouvant dans les alvéoles les plus éloignées des grosses bronches. Nous n'avons aucun cas dans notre série relevant de cette pathogénie , réfutée aussi par AVERY .

c) - L'ictère nucléaire, l'ictère par incompatibilité ,

voire la simple hyperbilirubinémie ont été invoqués en tant que facteur favorisant (AHVENAINEN. Peut-être agiraient-ils par le trouble de l'hémostase qu'ils entraînent (insuffisance hépatique). Nous n'avons pas rencontré d'ictère important dans notre étude.

d) - La fragilité vasculaire

Elle est bien connue chez le prématuré (MORISON 1952). C'est par son mécanisme que l'anoxie joue probablement un rôle important.

e) - L'anoxie

Est retrouvée, suivant les statistiques, dans 33 % des cas chez LAUWERYNS, à 60 % chez THORBURN. Ce dernier note qu'elle est particulièrement fréquente dans les cas où la mort est précoce (13 fois sur 14). CLIFFORD a noté que l'anoxie est capable au niveau de nombreux organes, d'entraîner congestion, oedème et hémorragies. CELANDER a mesuré la vitesse de filtration capillaire qui est augmentée chez les enfants et surtout les prématurés en détresse respiratoire. L'asphyxie n'agit pas par l'anoxie qu'elle entraîne. SCHAEFER et AVERY ont montré expérimentalement que seules l'hypercapnie et l'acidose peuvent entraîner une atélectasie et une hémorragie intra-pulmonaire chez le cobaye.

f) - Les troubles de l'hémostase

Ils sont fréquents chez le prématuré et le nouveau-né.

L'anoxie peut en être responsable comme l'ont montré MARKARIAN et ses collaborateurs qui ont trouvé une fibrinolyse accrue et un taux de prothrombine diminué chez des enfants en détresse respiratoire. Il y avait dans ce cas une détresse respiratoire de cause X qui par les troubles de l'hémostase qu'elle entraîne provoquerait l'hémorragie intra-pulmonaire. Au cours de la maladie hémorragique du nouveau-né qui apparaît au 2° ou 3° jour et qui est rattachée aux troubles dûs à l'immaturité hépatique, une hémorragie intra-pulmonaire peut se voir. Ainsi notre cas n°6 et notre cas n° 12 par leurs hémorragies multiples (hématomes sous-capsulaires du foie, hématémèse, foie et thymus hémorragiques) évoquent cette affection. KNECHT distingue les hémorragies intra-pulmonaires idiopathiques où il n'y a pas d'étiologie évidente et les hémorragies intra-pulmonaires secondaires, parmi ces dernières l'étiologie du trouble de l'hémostase tient une grande place. Elle relève quatre cas de maladie hémorragique du nouveau-né, six cas de trouble de l'hémostase très probable engendrés par une incompatibilité Rhésus, une afibrinogénie ou une septicémie.

Mais dans la majorité des cas le fait que l'hémorragie soit cantonnée au poumon, nous montre bien que le facteur hémorragique n'est que secondaire à un facteur local pulmonaire.

g) - Les manoeuvres de réanimation

qu'on met en oeuvre chez un nouveau-né en apnée ou en arrêt cardiaque peuvent entraîner des lésions pulmonaires hémorragiques. Dans plusieurs de nos cas, nous avons remarqué sur les coupes de nombreuses ruptures alvéolaires. LAUWERYNS évoque ce problème et rappelle qu'on ne doit pas dépasser une pression de 25 cm d'eau, quand on fait des insufflations à l'aide d'appareil.

h) - L'insuffisance ventriculaire gauche

a été invoquée pour expliquer la transudation de l'oedème générateur des membranes hyalines et à un degré de plus dans l'hémorragie intra-pulmonaire. Nous rappelons que notre cas n° 14 se présentait avec un coeur radiologiquement augmenté de volume, des images pulmonaires d'hypertension veineuse et que la scène finale fut celle d'un oedème aigu du poumon. LENDRUM, puis JAMES et RUDOLPH ont soutenu à partir d'observations cliniques et de faits expérimentaux qu'un shunt de la circulation systémique à la circulation pulmonaire par l'intermédiaire du canal artériel ou des communications inter-auriculaire et inter-ventriculaire, pouvait entraîner une défaillance ventriculaire gauche par augmentation du volume sanguin passant dans ce ventricule. Ils pensent que cette explication est valable malgré le fait que la pression auriculaire

est normale. C'est en passant par l'intermédiaire de cette insuffisance ventriculaire gauche ou peut-être simplement d'une surcharge vasculaire pulmonaire simple sans défaillance véritable du myocarde qu'on peut accuser certaines transfusions sanguines ou perfusions intra-veineuses d'avoir provoqué ou aggravé une HIP. ESTERLY et KNECHT en rapportent plusieurs cas. Là encore l'importance du rôle néfaste de ces thérapeutiques est difficile à déterminer.

i) - Les lésions cérébrales

Les rapports entre l'hémorragie méningée et l'hémorragie intra-pulmonaire semblent, logiquement, assez étroits. L'association des deux affections est fréquente. On peut penser que l'affection neurologique par les troubles de commande qu'elle entraîne et par réflexes du système vago-sympathique provoque des lésions pulmonaires. C'est sur ce "poumon cérébral" qu'a insisté HAIREAUX. A l'opposé il est possible que l'anoxie provoquée par la maladie pulmonaire déclenche la suffusion hémorragique méningée. Enfin on peut penser qu'une même cause peut entraîner les deux maladies : trouble de la coagulation ou de la paroi capillaire, traumatisme et anoxie obstétricale.

En résumé de toutes ces hypothèses nous pouvons retenir qu'il semble bien que l'hémorragie intra-pulmonaire, syndrome bien délimité sur le plan clinique et anatomique, est la résultante d'une association de facteurs dont les plus certains sont l'anoxie engendrant une augmentation de la filtration capillaire et la tendance hémorragique ; ces facteurs peuvent se surajouter pour aggraver une HIP d'allure idiopathique, ils peuvent aussi dominer la scène et par leur netteté imposer l'idée qu'ils sont directement responsables de l'hémorragie

2 - Les hypothèses pathogéniques modernes

Récemment plusieurs auteurs ont essayé d'intégrer les hémorragies intra-pulmonaires dans la famille plus vaste et si fréquente des détresses respiratoires du nouveau-né. En effet après une évolution clinique souvent superposable, l'examen histologique du poumon révèle une diversité de lésions :

- atélectasie,
- maladie des membranes hyalines,
- hémorragie intra-pulmonaire qui coexistent d'ailleurs souvent sur la même coupe. Quelquefois deux jumeaux décédés montrent l'un une mem-

brane hyaline, l'autre une HIP ceci après avoir présenté une scène clinique presque identique et des circonstances étiologiques analogues. Ainsi dans notre cas n° 4, le jumeau décédé plus précocement que son frère présentait une maladie des membranes hyalines. Rappelons aussi qu'une association membranes hyalines et HIP existe dans quatre de nos cas. ESTERLY, AHVENAINEN, rapportent des cas semblables .

a) - La théorie de POLLERI

Elle évoque une inadaptation du poumon foetal aux nouvelles conditions circulatoires. La physiologie néo-natale nous apprend que le premier mouvement respiratoire s'accompagne d'un abaissement des résistances vasculaires de la circulation pulmonaire, ce qui permet au sang d'affluer dans les poumons, d'où il était détourné pendant la vie foetale empruntant de préférence le canal artériel et l'ostium secundum. Si cet abaissement des résistances vasculaires pulmonaires se fait de façon exagérée, une partie du sang de la grande circulation va être détournée vers les poumons par l'intermédiaire du canal artériel. Ceci explique la congestion vasculaire intense trouvée dans tout syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.

RUDOLPH et ses collaborateurs a montré que le débit pulmonaire est trois fois plus élevé dans la détresse respiratoire du nouveau-né, que chez l'enfant normal et ceci pour un débit systémique inchangé. Cette augmentation de débit semble s'expliquer par une pression pulmonaire diminuée entraînant donc un gradient des pressions gauche et droite anormalement élevé, générateur du shunt par le canal artériel. Chez le prématuré ce phénomène serait encore plus prononcé que chez le nouveau-né mature. A l'origine de l'abaissement de ces résistances vasculaires on peut évoquer avec KEITH l'insuffisance de la musculature artériolaire du prématuré, les troubles métaboliques dûs à l'anoxie, l'insuffisance de la régulation vago-sympathique etc. . . La congestion des vaisseaux pulmonaires si elle est le primum movens des différentes lésions, a besoin pour y aboutir de l'aide d'autres facteurs: absence de surfactant (substance diminuant la tension superficielle alvéolaire entraînant l'atélectasie) aspiration de liquide amniotique, contenant une antifibrinolysine expliquant la formation des membranes hyalines, anoxie entraînant la fragilité capillaire et trouble de l'hémostase pour expliquer l' HIP.

En l'absence de ces facteurs aggravants il serait possible de voir les résistances vasculaires pulmonaires augmenter jusqu'à inverser le shunt du canal artériel, ce qui pourrait entraîner la guérison.

b) - Théorie de AVERY

Elle attire l'attention sur le rôle du surfactant. AVERY a pu extraire du poumon une substance qui se trouve dans la couche liquidienne qui tapisse les alvéoles et dont la propriété est de diminuer les forces d'attraction intermoléculaire . Dans la cavité close qu'est l'alvéole l'attraction des molécules liquidiennes entre elles a tendance à collaber les parois alvéolaires. Cette tendance à la rétraction de toutes les alvéoles rend le poumon rigide. Le rôle du surfactant est donc de diminuer cette rigidité pulmonaire et de faciliter le travail respiratoire des muscles thoraciques . AVERY a montré que la quantité de surfactant totale extraite du poumon est plus faible chez le prématuré que chez l'enfant né à terme. La diminution est beaucoup plus importante encore chez l'enfant mort au cours d'une détresse respiratoire.

Le surfactant est une lipoprotéine complexe dont la fraction active est phospholipidique, les principaux composants étant une lécithine et une sphingomyéline.

REYNOLDS a montré sur des agneaux jumeaux sacrifiés l'un avant la première respiration, l'autre au bout de quelques heures , qu'à la naissance le surfactant existe en quantité suffisante, il semble que chez le prématuré il soit inactivé ou utilisé rapidement et qu'ensuite son renouvellement ne puisse se faire, les cellules alvéolaires qui le secrètent étant immatures.

AVERY en s'appuyant sur ces constatations évoque deux mécanismes possibles :

- l'insuffisance en surfactant ayant entraîné l'atélectasie une polypnée avec augmentation des efforts respiratoires est déclenchée par phénomène réflexe. Ces efforts entraînent une traction exagérée sur un poumon rigide ce qui peut provoquer des lésions des parois alvéolaires et qui augmente la différence de pression entre l'alvéole et le capillaire aboutissant à l'oedème alvéolaire ou l' HIP.

- le deuxième mécanisme est peut-être une altération de la paroi alvéolaire fragilisée par l'absence de son film protecteur. Suivant la gravité du tableau, et son moment d'apparition on obtient alors, soit une atélectasie, soit une maladie des membranes hyalines, soit une hémorragie intra-pulmonaire.

GRUNWALD pense relier la théorie circulatoire à la théorie d'AVERY en suggérant que le facteur primitif est non pas une vasodilatation pulmonaire comme le dit POLLERI, mais une vasoconstriction. Celle-ci par la diminution de l'irrigation pulmonaire qu'elle entraîne peut être la cause de la diminution de production du surfactant. La vaso-cons-

triction aurait pour corrolaire la création d'un shunt droit Gauche. Personnellement, il nous semble que dans ces conditions, la congestion vasculaire toujours trouvée à l'autopsie, n'est pas expliquée.

c) - Théorie de STOWERS

Le facteur primitif est la surcharge aqueuse du nouveau-né. Son élimination rapide se traduit généralement par la perte de poids des premiers jours de la vie. L'immaturité rénale des prématurés ne permettrait pas cette élimination et il se produirait un oedème pulmonaire. La voie d'élimination pulmonaire étant une voie d'échange physiologique chez le prématuré vivant dans le milieu liquidien amniotique. BILDSTEIN a fait remarquer (Thèse de Bordeaux 1965) que les post-matures qui ont un secteur extra-cellulaire diminué font moins d'anoxie et de troubles respiratoires.

d) - Théorie neuro-végétative

Le dérèglement de l'activité sympathique avec décharges d'adrénaline entraîné par n'importe quelle agression favoriserait la perméabilité capillaire et les oedèmes aussi bien pulmonaires que périphériques. C'est ce mécanisme que RIBADEAU-DUMAS a invoqué pour expliquer les lésions histologiques décrites sous le nom d'angeio-alveolite. Il rapproche ces lésions du syndrome d'irritation de REILLY déclenché par une agression traumatique infectieuse ou toxique et résultant d'une perturbation du système neuro-végétatif.

L'angeio-alvéolite pulmonaire, bien décrite dans la Thèse de LOBIDEL, comprend en plus de l'HIP une réaction oedémateuse des parois alvéolaires avec lésions des cellules, dégénérescence cytoplasmique caryopycnose et nécrose que nous n'avons pas notées dans nos observations.

Devant ces multiples interprétations, il est difficile de se forger une idée personnelle. Les opinions des différents auteurs reposent le plus souvent sur des travaux expérimentaux faits sur l'animal. L'extrapolation à l'homme est souvent criticable.

Il paraît certain actuellement que l' HIP est dans la plupart des cas l'aboutissement tragique de cette aventure qui consiste pour l'enfant à passer d'une vie aquatique intra-utérine où l'oxygène est apporté par le sang de la mère à travers le placenta, à une vie aérienne où un système vasculo-pulmonaire complexe doit instantanément démarrer sous peine de lésions cérébrales puis générales rapides.

Si la première inspiration ne se fait pas, ou si par carence en surfactant alvéolaire, le poulmon se collabe de nouveau à retardement on se trouve en présence du tableau histologique de l'atélectasie.

Dans d'autres cas une transsudation intra-alvéolaire de plasma se fait sous quelle influence ? C'est là que s'affrontent les différentes théories :

On peut imaginer trois mécanismes à cet oedème :

- la perméabilité capillaire anormale (anoxie, dérèglement neuro-végétatif, immaturité vasculaire) ,
- la surcharge vasculaire (shunt gauche-droit, immaturité rénale, rôle de l'hypoprotéinémie) ,
- l'insuffisance cardiaque.

Cet oedème va entraîner dans certaines conditions la formation de membranes hyalines, l'inhalation de liquide amniotique paraît nécessaire mais semble être pratiquement constante et physiologique.

Si ce tableau d'oedème et de membranes hyalines semble bien encore réversible l'apparition de l'hémorragie intra-pulmonaire est au contraire le tableau de gravité ultime. Sa genèse est la plus imprécise: existe-t-il une détérioration plus grande des parois capillaires ? Les troubles de l'hémostase ont sans doute un rôle adjuvant important. En tous cas cette hémorragie semble se produire en dernier lieu. Le traitement à ce stade nous paraît totalement inefficace si bien que l'attitude logique en ce cas semble uniquement prophylactique : il faut porter les efforts dans deux directions :

- prévention de la prématurité
- prévention et traitement de la détresse respiratoire avant l'apparition de l'hémoptysie.

CHAPITRE VII

CHAPITRE VII

DONNEES THERAPEUTIQUES

1 - PREVENTION DE LA PREMATURITE

Nous ne pourrions dans ce chapitre aussi vaste que rester dans les généralités. Dans les cas de prématurité où une cause est décelable, un traitement préventif plus ou moins efficace est en général possible (Grossesse multiple, toxémie gravidique, déficience hormonale, malformations utérines qui font 60 à 70 % des cas de prématurité).

Pour les 30 % des cas où aucune cause n'est trouvée, il nous semble logique d'incriminer une cause sociale (mauvaises conditions de vie, surmenage plus familial que professionnel). Un effort d'assistance aux futures mères réduirait certainement de façon sensible la fréquence des accouchements prématurés.

2 - PREVENTION DE LA DETRESSE RESPIRATOIRE

Elle découle logiquement de l'idée que chacun se fait de la pathogénie du syndrome, c'est dire que les méthodes proposées sont nombreuses, l'efficacité de ces méthodes est bien difficile à juger.

a) - Prévention des causes d'anoxie au cours de l'accouchement.

Ce facteur est un de ceux dont la relation avec la détresse respiratoire est le plus solidement établi. On doit y penser en présence de troubles respiratoires ou vasculaires maternels, d'un accouchement long, de contractions utérines violentes ou de l'administration répétée d'analgésiques ou d'anesthésiques.

b) - Ligature du cordon ombilical

MOSS a montré que chez les enfants de faible poids de nais-

sance, un retard de la ligature du cordon ombilical après la seconde respiration coïncidait avec une diminution des troubles respiratoires néonataux.

c) - Augmentation du taux des protéines

Cette manoeuvre (injection d'albumine à la naissance) est destinée à lutter contre l'hypoprotéïnémie du prématuré qui joue peut-être un rôle dans la transsudation à travers la paroi capillaro-alvéolaire .
FRAILLON et KITCHEN n'ont pas constaté de résultat significatif.

d) - Position du corps et aspiration gastrique systématique

SILVERMANN indique que ces méthodes ne semblent pas influencer sur l'apparition ou l'évolution des troubles respiratoires néonataux.

e) - Le nursing des prématurés et des nouveaux-nés

Son rôle est d'éviter le refroidissement et l'infection .
Même si le rôle de ces agressions sur l'état respiratoire de l'enfant n'est pas directement évident, leur prévention joue un grand rôle dans la diminution de la mortalité néonatale.

3 - TRAITEMENT DE LA DETRESSE RESPIRATOIRE

a) - Oxygénothérapie

Elle paraît nécessaire pour éviter les lésions cellulaires irréversibles et l'augmentation de l'acidose qui ferme le cercle vicieux de la détresse respiratoire en retentissant secondairement sur la fonction pulmonaire. Le danger de lésions oculaires (fibroplasie rétrolentale) et de lésions pulmonaires d'une oxygénothérapie trop intense ne doit pas conduire à négliger son efficacité. Il faut se rappeler que ce qui provoque la lésion oculaire est le taux excessif de la pO_2 artérielle. Or cette dernière est basse chez un enfant souffrant de détresse respiratoire importante, même s'il respire dans une atmosphère enrichie à plus de 30 % d'oxygène. L'idéal est de mesurer la pO_2 artérielle, mais cette mesure se heurte chez l'enfant à des difficultés pratiques. L'artériolisation par frottement des capillaires cutanés est peu efficace chez un enfant cyanosé; aussi WARLEY et GAIRDNER recommandent pour doser la concentration d'oxygène ambiante nécessaire de donner une concentration d'un quart supérieure à la concentration minimale qui fait disparaître la cyanose.

L'oxygénothérapie hyperbare n'a pas donné à HUTCHINSON de résultat utile. La ventilation assistée dans les cas désespérés est encore une

méthode d'exception : SINCLAIR n'en n'a pas rapporté de résultat positif.

b) - La correction de l'acidose

Elle se fera par perfusion de sérum bicarbonaté ou de THAM (tris hydroxy-méthyl-aminométhane) en fonction des données du pH et de la pCO₂ dont la mesure par micro-méthode est maintenant facile à pratiquer. Si cette correction n'est qu'un traitement palliatif, elle a quand même l'avantage d'éviter les inconvénients spécifiques de l'acidose. Les statistiques de USHER montrent que les avantages en sont certains. La perfusion de glucosé à 5 ou 10 % évite à ces enfants la fatigue de l'alimentation gastrique et limite, dans une certaine mesure, l'acidose métabolique et l'hyperkaliémie (dans les cas où l'hyperkaliémie est très importante USHER propose de faire passer par voie intra-veineuse du glucosé et de l'insuline. En fait, les grandes hyperkaliémies sont rares et il faut toujours se méfier de l'hémolyse du sang prélevé qui peut entraîner une augmentation artificielle du taux de Potassium).

c) - Les tonicardiaques

Leur action est difficile à juger. Cependant il est logique de les utiliser au moindre signe de surcharge du travail cardiaque, de même qu'en cas de tachycardie excessive.

d) - Les analeptiques respiratoires

Ils ne sont utiles qu'en cas de pause respiratoire, où il est nécessaire que les centres nerveux redéclenchent rapidement les mouvements respiratoires.

e) - Les diurétiques - Les lavements hypertoniques

Ils sont utilisés pour lutter contre une pléthore du secteur liquidien extra-cellulaire.

f) - Essai d'action sur la circulation pulmonaire

Acéthylcholine (CHU) ou Adrénaline (POLLERI) sont employées suivant la conception que se fait l'auteur du rôle de la tonicité des capillaires pulmonaires.

g) - Les coagulants

Etant donné la gravité et la rapidité d'évolution de l'hémorragie intra-pulmonaire, il est logique de faire ce traitement avant l'apparition d'un signe clinique d'hémorragie.

Les produits à employer sont la Vitamine K1 dont on connaît

l'importance dans ce traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né mais aussi les extraits sanguins contenant les principaux facteurs de coagulation qui manquent en cas de prématurité et d'immaturité hépatique (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B) se présentant sous forme de P. P. S. B. : on injecte par voie veineuse 1 millilitre par kilo. La transfusion sanguine doit être modérée, elle sera faite en cas d'anémie ou d'hypoplaquettose.

h) - Les antibiotiques

Ils sont nécessaires pour traiter l'éventuel facteur infectieux. La rapidité d'évolution ne permet pas d'attendre la preuve bactériologique. Par ailleurs, la fragilité du nourrisson à l'infection aggravée par sa souffrance respiratoire exige une couverture antibiotique à large spectre.

4 - ATTITUDE THERAPEUTIQUE PERSONNELLE

Quelle est l'attitude thérapeutique à adopter devant un tableau de détresse respiratoire en vue d'éviter la mort avec ou sans hémorragie intra-pulmonaire ? Elle ne peut être actuellement imposée étant donné l'efficacité modérée de toutes les méthodes proposées jusqu'à maintenant.

Nous proposons un schéma de traitement qui découle des études les plus convaincantes :

a) - Tout enfant nouveau-né ayant subi une asphyxie probable ante ou perinatale, tout prématuré et tout débile doit être surveillé toutes les trois ou quatre heures au point de vue de son rythme respiratoire et cardiaque.

Les critères minimaux qui doivent déclencher l'alarme sont délicats à définir. MILLER décrit :

- 1° - Le grognement expiratoire une heure après la naissance,
- 2° - Le rythme respiratoire supérieur à 65/minute retrouvé à plusieurs périodes d'observation,
- 3° - L'augmentation du rythme de 15 mouvements à la minute, lors de différentes examens.

Une fois l'alarme donnée, l'évolution doit être suivie et chiffrée d'après les données de SILVERMAN , en établissant le score suivant :

	0	1	2
Mouvements abdomen-thorax	Synchrones	Légèrement asynchrones	Asynchrones
Dépression intercostale à l'inspiration	Nulle	A peine visible	Très visible
Rétraction xyphoïdienne	Nulle	A peine visible	Très visible
Grognement expiratoire	Absent	Audible à l'auscultation	Audible à l'oreille nue
Battement des ailes du nez	Nul	A peine visible	Très visible

Le score est établi de 0 à 10; plus il augmente, plus l'état s'aggrave.

A la rigueur on peut effectuer une mesure du pH et de la pCO₂ systématiquement en micro-méthode à la naissance et le lendemain et corriger immédiatement une acidose métabolique avec pH inférieur à 7,30 avec du sérum bicarbonaté.

b) - En cas d'apparition de signes respiratoires, ou d'augmentation de la pCO₂, on fait :

- radio thoracique
- électrocardiogramme
- ponction lombaire
- hémoculture
- une perfusion de glucosé hypertonique à 10 % est installée.

On y ajoute :

- des antibiotiques
- un tonicardiaque (Heptamyl)
- des coagulants (vitamine K1 - P. P. S. B.)
- des protecteurs vasculaires (solurutine).

c) - L'acidose est corrigée en fonction du pH et de la pCO₂ et de la RA faits toutes les 8 heures. Le lactate de soude et le THAM n'ont pas à l'heure actuelle fait preuve de leur supériorité, aussi nous restons fidèles au bicarbonate de soude en solution isotonique, de 14 grammes par litre. On peut simplement normaliser la réserve alcaline en administrant 26 milligrammes de bicarbonate par kilo de poids de l'enfant et par volume de réserve alcaline, pour remonter cette dernière à 35 ou 40.

En cas de pH très bas on peut essayer de le corriger artificiellement et de diminuer les méfaits de l'acidose, en remontant la réserve alcaline un peu plus haut: USHER propose :

0,20 grammes de bicarbonate	par kilo	si le pH est supérieur à 7,20
0,40 grammes de bicarbonate	"	" à 7,10
0,60 grammes de bicarbonate	"	" à 7
1 gramme	de bicarbonate	" inférieur à 7

d) - L'enfant est placé sous oxygène, la concentration doit être telle que la cyanose disparaisse. On aspirera fréquemment l'enfant et on surveillera l'apparition d'hémoptysie.

e) - On répétera la radiopulmonaire et l'électrocardiogramme tous les jours. Au moindre signe cardiaque on ajoutera de la digitaline (1 à 3 gouttes/24 h) et des diurétiques.

En cas d'aggravation de l'état général, de signes neurologiques, d'hypersécrétion bronchique on ajoutera de l'hydrocortisone (4 mg/kg/24 h).

En cas d'agitation on donnera du Gardéнал (1 cg/kg/24 h).

En cas de pause : on associera la réanimation au masque aux analeptiques cardio-respiratoires.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- 1 - Par la présentation de 14 cas personnels et par une revue de la littérature étrangère, nous avons l'intention de mettre en valeur l'importance de l'HIP comme facteur de mortalité du nouveau-né.
- 2 - Sur le plan étiologique la prématurité est le facteur le plus important. On retrouve aussi fréquemment la notion de circonstances anoxémiques au cours de la grossesse et de l'accouchement.
- 3 - L'anatomo-pathologie révèle :
 - la congestion pulmonaire macroscopique,
 - l'HIP interstitielle ou alvéolaire,
 - la congestion vasculaire.
- 4 - La scène clinique associe la détresse respiratoire à la fréquente hémoptysie, l'évolution se faisant vers les pauses respiratoires et la mort.
- 5 - Les hypothèses pathogéniques peuvent être classées en 2 groupes .
 - Les anciennes comme l'infection, l'anoxie, la fragilité vasculaire et les troubles de l'hémostase, la défaillance cardiaque, qui ne semblent que des facteurs adjuvants mais qui prennent une importance primordiale dans certains cas particuliers, notamment chez les enfants nés à terme.
 - Les modernes , avec notamment :
 - la carence en surfactant des prématurés,
 - la mauvaise adaptation du système vasculo-pulmonaire à la naissance,
 - l'immaturité rénale.

6 - Le traitement doit être surtout :

- prophylactique, notamment par la prophylaxie de l'accouchement prématuré,

- la thérapeutique associant l'oxygénothérapie

 - les analeptiques cardio-respiratoires

 - l'antibiothérapie

 - l'assistance ventilatoire

n'empêche , en effet, pas l'évolution fatale dans la majorité des cas.

Le Président de la Thèse :

M. le Professeur SARROUY

VU, le Doyen :

Pour le Doyen,

L'Assesseur;

J. DORCHE

VU et permis d'imprimer

LYON, le 6 juin 1967

Le Recteur, Président du

Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AHVENAINEN E. K. - Massive pulmonary hemorrhage in the newborn
Ann. Pediat. Fenniae : 1956, 2, 44
- AHVENAINEN E. K. - Clinical symptoms of Respiratory distress in the newborn.
Ann. Pediat. Fenniae : 1957, 3, 1
- AHVENAINEN E. K., coll. J. D. - Pulmonary hemorrhage experimental studies
Am. J. Path. et Bact. : 1952, 28, 193
- AHVENAINEN E. K., coll. J. D. - Hémorragie pulmonaire du nouveauné
Am. J. Path. : 1952, 26, 1-23
Ann. Pediat. Fenn. : 1956, 21, 268
- AIKAWA J. K. - BRUNS P. D. - Pulmonary lesions in experimental oxygen Poisoning
Am. J. Dis. of Child : 1956, 91, 614
- AVERY M. E. - The lung and its disorders in the newborn infant.
Philadelphia: 1964, W. B. Saunders Company
- AVERY M. E. - The alveolar lining layer
Pediatrics : 1962, 30, 324
- BILDSTEIN - Etude du pH sanguin dans la période néonatale
Thèse : Bordeaux 1966
- BRIGGS J. W. - Some observations on pulmonary hemorrhages in the newborn period
Am. J. Dis. Child : 1955, 90, 59
- BROWNE F. J. - Neonatal death
Brit. M. J. (Sect. IV in sect of Obst. and Gyn) 1922, 2, 590
- BROWNE F. J. - Pneumonia neonatorum
Brit. M. J. : 1922, 4, 69
- BUCKINGHAM S. and AVERY M. E. - The time of appearance of lung surfactant in the fetal mouse
Nature : 1962, 193, 688
- BUTLER N. R. and BONHAM D. G. - Perinatal mortality
London: 1963, E. et S. livingstone Ltd

- CELANDER O. - The nutrica symposium on the adaptation of the newborn infant to extra-uterine life.
Springfieldill : 1964, p. 292 Ch. Thomas Pub.
- CHEEK D. B. - Aspects of sympathetic activity in the newborn including the respiratory distress syndrome
The Ped. Clinics of NA: 1966, 13, 863
- CHU J. and Coll. - The pulmonary hypoperfusion syndrome
Pediatrics 1965, 35, 733
- CLEMENTS J. A. - Pulmonary edema and permeability of alveolar membranes.
Arch. Environ. Health 1961, 2, 280
- CLEMENTS J. A. - Surfactant in pulmonary disease
New England J. Med. 1965, 272, 1336
- CLIFFORD S. H. - The effects of asphyxia on the newborn infant
J. Pediat. 1941, 16, 567
- DAWES G. S. - JACOBSON H. N. - The treatment of asphyxiated mature fetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate.
J. Physiol. (London) 1963, 169, 167
- ESTERLY J. and OPPENHEIMER E. H. - Massive pulmonary hemorrhage in the newborn
I Pathologics considerations
The J. of Pediatrics 1966, 69, 3
- FOREST H. - ADAMS M. D. - Surface propertics and lipids from lungs of infants with hyaline membrane disease
The J. of Pediatrics 1965, 2, 357
- FRAILLON J. M. G. and KITCHEN - The relationship between serum protein levels and hyaline membrane disease in premature babies
Med. J. Aust. 1962, 87, 570
- GAMP R. and KOLLER - Die neugeborenenere acidose und ihie behandlung
Gynaecologia (Basel) 1964, 158, 164-174
- GARDNER A. M. - Aspiration of food and vomit
Quart. J. Med. 1958, 27, 227
- GRUNWALD P., JOHNSON R. P. - Correlations of mechanical properties of infant lungs with surface activity of extracts
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1962, 109, 369

- GRUNWALD P. - Pulmonary pathology in the respiratory distress syndrome
The Ped. Clinics of N. A. 1966, 13, 703
- GUPTA J. M. - The effect of THAM on the oxygen tension of arterial blood
in neonatal respiration distress syndrome
Lancet 1965, 1, 734
- HUTCHINSON J. H. - Studies in the treatment of the pulmonary syndrome
of the newborn
Lancet, 1962, 2, 465
- JAMES L. S. , WEISBROT I. M. - The acid base status of human infants in
relation to birth asphyxia and the onset of respiration
J. Pediat. 1958, 52, 379
- KAPLAN E. - The significance of the respiratory distress syndrome in
premature infants.
AM. J. Dis. of Child 1959, 98, 481
- KEITH J. D. , ROSE V. - The electrocardiogram in the respiratory distress
syndrome and related cardiovascular dynamics
J. Ped. 1961, 59, 167
- KIAER W. and LAURIDSEN L. Hemorrhagia diffuse intraalveolaris
Ugeske laeger 1961, 123, 1500
- KLAUS M. H. et al - Alveolar epithelial cell mitochondria as a source of
surface active Lung-Lining
Science 1962, 137, 350
- KNECHT U - Hemorragie intra-alvéolaire massive du nouveau-né
Helvet. Ped. Acta 1966, 21, 268
- LAUDING B. H. - Pulmonary lesions of newborn infants
Pediatrics 1957, 19, 217
- LOBIDEL - Le poumon du Nouveau-né
Thèse Lyon 1953
- LAUWERYNS J. et coll. - Les hémorragies pulmonaires au cours de la
période péri-natale
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. et Obst. 1963, 33, 35
- LEUDRUM F. C. - The pulmonary hyaline membrane as a manifestation
of hart failure in the newborn infant
J. of Pediatrics 1955, 47, 149
- Mac GREGOR A. R. - Pneumonia in the newborn
Arch. Dis. Child 1939, 14, 323

- MARKARIAN M., LINDLEY A. - Fibrinolytic activity in premature infants with the respiratory distress syndrome
J. Ped. 1965, 67, 952
- MILLER C. A. and REEDS H. R. - The relation of serum concentrations of bilirubin to respiratory function of premature infants
Pediatrics 1958, 21, 362
- MINKOWSKI A., DAVID J. - Les perfusions intraveineuses prolongées de glucose hypertonique chez les prématurés en détresse respiratoire. Régulation de la glycémie, de l'équilibre acido-basique et des électrolytes
Cahiers Coll. Med. Hop. Paris 1962, 10, 725
- MORISON J. E. - Fetal and neonatal pathology
Butter Worth, London 1952
- MOSS A. J. et DUFFIE - Respiration distress in the newborn study on the association of cord clamping and the pathogenesis of distress
J. A. M. A. 1963, 184, 48
- NELIGAN G. A., OXON D. M. - The blood pressure of newborn infants in asphyxial states and hyaline membranes disease
Ped. 1960, 26, 735
- NODOT A. - Les modifications du régime circulatoire à la naissance ; le rôle du canal artériel.
Thèse : PARIS 1958
- PARMENTIER R. - L'atelectasie primaire du poumon foetal existe-t-elle ?
Rev. Belge de Path. et de Med. expérimentale 1962, 29, 123-44
- POLLERI J. O., MAITEO - Pulmonary hemorrhage in the newborn infant.
Ann. Ped. Fenniae 1957, 3, 727
- POLLERI J. O. et HILL W. S. - Sobre el síndrome de sufrimiento respiratorio del recién nacido
Archiv. Pediatría Del Uruguay 1964, 35, 213
- POTTER E. L. - Pathology of the fetus and the infant
Chicago 1961, Year Book Pub. ed. 2
- PROD'HON L. S. - Apropos d'un facteur anti-atelectasique
J. français de Med. et Chir. Thor. 1966, 1, 115

- REYNOLDS and JACOBSON - Experimental respiratory distress
Pediatrics 1965, 35, 382
- RHANEY K. and Mc GREGOR- Pneumonia in the newborn resulting from
the inhalation of gastric contents
Arch. Dis. Child 1948, 23, 254
- ROBERTSON B. The relationship between hyaline membranes of the
newborn and the presence of other pulmonary lesions
Acta Paediatrica 1963, 52, 569
- ROSSIER A. - Le syndrome des membranes hyalines
Annales Nestlé - 1965, n° 45, 3
- ROWE D.S. and AVERY M.E. - Massive pulmonary hemorrhage
Clinical considerations J. Pediat. 1966, 69, 12
- RUDOLPH A. J. and coll. - Clinical diagnosis of respiration difficulty in
the newborn
The Ped. Clinics of N. A. 1966, 13, 669
- RUDOLPH A. M. - Studies on the circulation in the neonatal period. The
circulation in the respiratory distress syndrome
Pediatrics 1961, 27, 551
- SALING - Das Kind im Bereich der Geburtshilfe
G. Thieme Edit. Stuttgart 1966
- SCHAEFER K.E. and AVERY M.E. - Time course of changes in surface
tension and morphology of alveolar epithelial cells
in CO₂ induced hyaline membrane disease
J. Clin. Invest. 1964, 43, 2080
- SCHULTZE G. - Chest film findings in neonatal respiratory distress
Radiology 1958, 70, 230
- SILVANESAN- Neonatal pulmonary pathology in Singapore
J. Pediat. 1961, 59, 600
- SINCLAIR J. C. - Prevention and treatment of the respiratory distress
syndrome.
The Ped. Clinics of N. A. 1966, 13, 711
- SMITH C. A. - Circulation factors in relation to idiopathic respiratory
distresse in the newborn
J. of Ped. 1960, 56, 605
- SOROKIN A.F. - Syndrome pulmonaire oedemato-hémorragique
Pediatria (Moscou) 1965, 11, 34

- STRANG D. B. - The pulmonary circulation in the respiratory distress syndrome
The Ped. Clinics of N. A. 1966, 13, 669
- Symposium on Anoxia of the newborn infant
Blackwell edit. Oct. 1951
- TEABEAUT J. R. - Aspiration of gastric contents. An experimental study
AM J. Path. 1952, 28, 51
- THORBURN M. J. - Neonatal death and massive pulmonary hemorrhage in Jamaica
Arch. Dis. Child 1963, 38, 589
- USHER R. - The respiratory distress syndrome of prematurity
Pediatrics oct. 1959, 24, 562
- VAN WIEN H. - La détresse respiratoire du nouveau-né
Bruxelles Medical 1965, 38, 909
- WARLEY M. A. and GAIRDNER D. Respiratory Distress syndroms of the newborn. Principles in treatment
Arch. Dis. Child 1962, 37, 456
- YLLPÖ A. - Pathologisch anatomische Studien bei Frühgeborenen
Ztsch Kinderkohl 1919, 20, 212.

